

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP04/14069

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 28 JAN 2005

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 59 023.4
Anmeldetag: 15. Dezember 2003
Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft,
67063 Ludwigshafen/DE
Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulon-
säureestern
IPC: C 07 H 7/027

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Oktober 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Kahlé

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₁-C₁₀-alkylestern durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäureanhydrat mit einem wasserfreien C₁-C₁₀-Alkylalkohol in Gegenwart eines sauren homogenen Katalysators in einer Reaktorkaskade aus mindestens zwei Reaktoren, wobei einer dieser Reaktoren ein Rohrreaktor ist, ohne dass das bei der Veresterung entstehende Wasser aus dem Reaktionsraum entfernt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der 2-Keto-L-gulonsäuremethyl oder -ethylester hergestellt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren kontinuierlich durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Alkylalkohol zu Ketogulonsäureanhydrat 1,5 : 1 bis 5:1 beträgt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Veresterung zwischen 50 und 70°C bei Normaldruck durchgeführt wird.



Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäureestern

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-
5 estern. Diese Ester sind wichtige Zwischenprodukte für die Synthese von L-Ascorbin-
säure (Vitamin C).

Die Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäure mit einem Alkohol, insbesondere mit einem
niedrigen Alkylalkohol unter saurer Katalyse ist aus zahlreichen Publikationen bekannt.
10 Eine solche Veresterung erfolgt üblicherweise in Gegenwart eines sauren Katalysators,
z.B. Schwefelsäure, Salzsäure, Sulfonsäuren oder stark saurer Ionenaustauscher-
harze.

Die Umsetzung zum Ester ist eine Gleichgewichtsreaktion unter Bildung von Wasser.
15 Daher hängen die Ketogulonsäureesterumsätze und -ausbeuten stark vom Wasserge-
halt des Reaktionsgemisches ab.

Häufig wird die 2-Keto-L-Gulonsäure als Monohydrat eingesetzt, d.h. mit einem äqui-
molaren Anteil an Wasser (WO 99/03853; US 5,128,487).

20 In EP 0535927 A1 wird das bei der Veresterung aus 2-Keto-L-Gulonsäure und Alkylal-
kohol gebildete Wasser abdestilliert zusammen mit einem Teil des eingesetzten Alko-
hols und durch frischen Alkohol (als Dampf) ersetzt.

25 Die Ausschleusung von Wasser mit dem Dampf ist im Falle von niederen Alkylalkoho-
len mit Kettenlängen von 1-3 C-Atomen nur wenig effizient, da der Alkoholanteil in der
Dampfphase i.d.R. unter 5% liegt. Man muss demzufolge unter hohem Energieeinsatz
sehr viel Alkohol abdestillieren; z.B. 10 kg Methanol pro kg zu veresternder 2-Keto-L-
gulonsäure. Außerdem erfordert dies auch eine lange Verweilzeit im Reaktionsraum
30 (bis zu 10 Stunden bei Batchbetrieb im Rührbehälter), was zu irreversiblen Nebenreak-
tionen und Zersetzung von Edukt und Produkt führen kann.

Eine Variante ist in WO 99/03853 beschrieben, wo eine zweistufige Veresterung
durchgeführt wird. Zunächst wird ohne Wasser erhitzt, dann wird Alkohol und Wasser
35 weitgehend abgedampft und anschließend mit frischem wasserfreiem Alkohol wei-
ter verestert.

JP-A 3-38579 und US 5,128,487 beschreiben die Gewinnung eines reinen 2-Keto-L-
gulonsäureesters auch bei zunächst unvollständiger Veresterung. Die noch freie 2-
40 Keto-L-gulonsäure überführt man mit Base selektiv in ihr Salz und fällt sie anschlies-
send aus. Dieser Prozess ist unökonomisch, da das Ketogulonsäuresalz nicht nur von
der Esterlösung abgetrennt werden, sondern auch wieder protoniert werden muss (z.B.

2

durch Ionenaustausch) und anschliessend durch Kristallisation isoliert werden muss. Außerdem ist noch eine Rückgewinnung von an dem Ketogulonsäuresalz anhaftenden Ester notwendig.

- 5 EP 0671405 beschreibt die kontinuierliche Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäureester, speziell 2-Keto-L-gulonsäuremethylester und -ethylester, durch Umsetzung von 2-Keto-L-gulonsäure und Methanol bzw. Ethanol in einem Rohrreaktor, der mit Ionenaustauscher als saurem Katalysator gefüllt ist. Dabei werden 2-Keto-L-gulonsäure-Umsätze bis über 98% erzielt. Für diese Durchführung ist ein hohes Start-Verhältnis
- 10 Methanol / Ketogulonsäure nötig, um die Ketogulonsäure vollständig zu lösen und hohen Umsatz sicherzustellen, da kein Wasser während der Veresterung entfernt wird. Im Gemisch beträgt der Anteil Ketogulonsäure in Methanol 8-15 Gew.-%, das entspricht einem Gewichtsverhältnis von 5,7-11,5 : 1. Nach der Veresterung die Lösung aufkonzentriert werden, es muss also ein großer Teil des Alkohols entfernt werden, damit in der nachfolgenden Lactonisierung zum Ascorbat die Verluste an Natriumascorbat via Ausschleusung durch die Mutterlauge möglichst klein bleiben. Außerdem haben die Ionenaustauscher nur eine begrenzte Standzeit, da insbesondere Polyhydroxyverbindungen deren Oberfläche rasch belegen.
- 20 In DE 199 38980 ist ein weiteres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von Ketogulonsäureestern beschrieben. Ketogulonsäure wird in einem Flüssigkeitsfilm an einer heißen Oberfläche unter Abtrennung von Wasser verestert. Effizient ist die Wasserabtrennung aber nur bei höheren Alkoholen (z.B. n-Butanol). Die Ketogulonsäure wird vor dem Überleiten über die heiße Oberfläche gemäss den Beispielen sogar in Wasser
- 25 gelöst. Wegen der geringeren Veresterungsgeschwindigkeit bei höheren Alkoholen (ab C₄) muss bei Temperaturen über 85°C verestert werden um die Dimension der Apparate in wirtschaftlich sinnvollen Grenzen zu halten. Bei Temperaturen oberhalb von 70°C kommt es aber zu unerwünschten Verfärbungen des Endprodukts.
- 30 Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₁-C₁₀-alkylestern bereitzustellen, das ohne Entfernung des entstandenen Wassers und ohne die Standzeitbeschränkung eines heterogenen Katalysators auskommt. und trotzdem auf kostengünstige Weise eine hohe Umsatzrate gewährleistet. Weiterhin sollte es die eingangs im Stand der Technik aufgeführten Nachteile vermeiden.
- 35 Gefunden wurde ein Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₁-C₁₀-alkylestern durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäureanhydrat mit einem wasserfreien C₁-C₁₀-Alkylalkohol in Gegenwart eines sauren homogenen Katalysators in einer Reaktorkaskade aus mindestens zwei Reaktoren, wobei einer dieser Reaktoren ein
- 40 Rohrreaktor ist, ohne dass das bei der Veresterung entstehende Wasser aus dem Reaktionsraum entfernt wird.

3

Als Alkylalkohol sind alle gängigen Alkohole mit einer Kettenlänge zwischen 1 und 10 C-Atomen geeignet, insbesondere jedoch Methanol, Ethanol, n- und iso-Propanol, n-, iso- und tert. Butanol.

5 Als wasserfreie Alkohole werden solche Alkohole bezeichnet, die weniger als 1 Gew.-%, bevorzugt weniger als 0,5 Gew.-% und besonders bevorzugt weniger als 0,2 Gew.-% Wasser enthalten. Solche wasserfreien Alkohole sind kommerziell erhältlich oder leicht durch dem Fachmann bekannte Trockenmethoden, beispielsweise Molekularsiebe herzustellen.

10

Das Gewichtsverhältnis von Alkylalkohol zu 2-Keto-L-gulonsäure ist in breiten Bereichen variierbar. Bevorzugt arbeitet man bei Gewichtsverhältnissen von 1,5 : 1 bis 5 : 1 (Alkylalkohol : 2-Keto-L-gulonsäure-Anhydrat). Die Ketogulonsäure muss dabei nicht vollständig im Alkylalkohol löslich sein. Ein sehr vorteilhaftes Gewichtsverhältnis, insbesondere für die Veresterung mit Methanol ist 3 : 1, da hier einerseits eine ausreichende Esterlöslichkeit erreicht wird, ein hoher Gleichgewichtsumsatz zu erzielen ist (97 Mol% Ester) und andererseits ein Eindampfen der entstandenen Esterlösung vor der Weiterverarbeitung (alkalische Lactonisierung) vermieden werden.

15

20 Der für die Veresterung notwendige Alkylalkohol bildet zugleich das Lösungsmittel für die Reaktion. Ein weiteres Lösungsmittel kann zwar verwendet werden, ist aber in der Regel entbehrlich.

25

Als homogener Katalysator kann eine starke Mineralsäure bevorzugt Schwefelsäure oder Salzsäure eingesetzt werden, oder auch starke organische Säuren wie Sulfonsäuren. Das Gewichtsverhältnis Katalysator zu Ketogulonsäure hängt von der Stärke der verwendeten Säure ab, bei Schwefelsäure beträgt es beispielsweise 0,001 – 0,05 : 1.

30

Die Veresterung wird bevorzugt bei Normaldruck und Temperaturen zwischen 50 und 70 insbesondere zwischen 55 und 68°C ausgeführt. Höhere Drücke und Temperaturen beschleunigen die Gleichgewichtseinstellung, aber auch unerwünschte Nebenreaktionen.

35

Druck und Temperatur können sich in den einzelnen Kaskaden unterscheiden.

40

Als Reaktorkaskade werden mindestens zwei Reaktoren, bevorzugt drei Reaktoren eingesetzt, wobei einer dieser Reaktoren ein Rohrreaktor ist. Üblicherweise wird der Rohrreaktor als der letzte Reaktor in der Kaskade geschaltet. Die Auslegung / Dimensionierung von Rohrreaktoren ist dem Fachmann geläufig und kann anhand von einfachen Untersuchungen für das erfindungsgemäße Verfahren optimiert werden. Im experimentellen Teil sind weitere Ausführungsformen offenbart.

Die Rohrreaktoren können auch übliche Füllkörper enthalten um eine gute Durchmischung der Reaktionspartner zu erreichen.

Die mittlere Verweilzeit in den Reaktoren beträgt kumuliert ca 30 Minuten bis 10 Stunden, bevorzugt 1 – 5 Stunden.

5

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das bei der Veresterungsreaktion entstehende Wasser nicht aus dem Reaktionsraum entfernt, weder selektiv noch zusammen mit dem Alkylalkohol. Diese Fahrweise ist daher besonders ökonomisch, da somit Energiekosten, die üblicherweise durch das Entfernen von Wasser / Alkohol (Destillation) entstehen, eingespart werden können.

10

Nach Abschluss der Veresterung kann die Katalysatorsäure mit einer entsprechenden Menge an Base neutralisiert werden.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl batchweise als auch kontinuierlich betrieben werden. Eine bevorzugte Ausführungsform ist die kontinuierliche Fahrweise.

20

Der mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene 2-Keto-L-gulonsäureester kann mit Base, bevorzugt Natriumhydroxid oder Soda, direkt zur Lactonisierung zum entsprechenden Ascorbat eingesetzt werden. Dabei werden üblicherweise 92-95% Ausbeute erhalten bei einer Reinheit von bis zu 96%,

25

Weitere erfindungsgemäße Ausgestaltungen des Verfahrens sind in den Unteransprüchen niedergelegt.

Beispiel 1

Kaskade aus 2 Rührreaktoren und einem Rohrreaktor

30

Die Reaktorkaskade bestand aus

1. 2,5 l Rührbehälter mit massenstrom geregelter Zudosierung von kristallinem 2-Keto-L-gulonsäure-Anhydrat, Methanol und Schwefelsäure, Umpumpkreis zum Einspülen der 2-Keto-L-gulonsäure in einen Trichter, Propeller-Rührer und Strömungsbrechern, Überlauf zum nächsten Reaktor (genutztes Reaktortvolumen ca. 2 l);
2. 2,5 l Rührbehälter mit Propeller-Rührer und Strömungsbrechern, Bodenablauf zum nächsten Reaktor mit Pumpe (genutztes Reaktortvolumen ca. 2 l)
3. Rohrreaktor (Rohrschlange 10 mm x 1,98 mm x 36 m, Volumen ca. 1 l).

35

Betrieb der Veresterung:

40

In den ersten Reaktor wurden 650 g/h 2-Keto-L-gulonsäure-Anhydrat (ca. 99% ig, Wassergehalt < 0,5 Gew.-%), 1950 g/h Methanol und 7,7 g/h konzentrierte Schwefelsäure dosiert. Die Reaktoren wurden bei Normaldruck und ca. 65-66°C Innentemperatur durchfahren mit einer mittleren Verweilzeit von insgesamt ca. 2 Stunden.

5

Der Austrag enthielt 2-Keto-L-gulonsäuremethylester mit 96-97 Mol-% Ausbeute (Bestimmung mittels HPLC).

5 Beispiel 2

Kaskade aus zwei Rührbehältern und einem Rohrreaktor

Die Kaskade bestand aus zwei 1l-Rührbehältern mit Umpumpkreis und Rührer sowie einem in Sumpffahrweise betriebenen Rohrreaktor (1 l Glasrohr mit Glaskugeln gefüllt, nutzbares Volumen ca. 0,5 l) mit Überlauf.

Betrieb der Veresterung:

In den ersten Reaktor wurden 200 g/h 2-Keto-L-gulonsäure-Anhydrat (ca. 99%ig, Wassergehalt < 0,5 Gew.-%), 600 g/h Methanol und 2,3 g/h konzentrierte Schwefelsäure dosiert. Die Reaktoren wurden bei Normaldruck und ca. 65-66°C Innentemperatur durchfahren mit einer mittleren Verweilzeit von insgesamt ca. 2,5 Stunden.

Am Austritt des zweiten Rührreaktors wurden bereits 90-92 Mol-% 2-Keto-L-gulonsäuremethylester-Ausbeute erreicht. Der Austrag des Rohrreaktors enthielt 2-Keto-L-gulonsäuremethylester mit 95-97% Ausbeute (Bestimmung mittels HPLC).

Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäureestern

Zusammenfassung

- 5 Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure- C_1 - C_{10} -alkylestern durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäureanhydrat mit einem wasserfreien C_1 - C_{10} -Alkylalkohol in Gegenwart eines sauren homogenen Katalysators in einer Reaktorkaskade aus mindestens zwei Reaktoren, wobei einer dieser Reaktoren ein Rohrreaktor ist, ohne dass das bei der Veresterung entstehende Wasser aus dem Reaktionsraum entfernt wird.